

Nitrik Oksit

Dr. Deniz KARAKAYA, Dr. Sibel BARIŞ, Dr. Ayla TÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Nitrojen oksitlerinin klinik tıp ile ilişkisi yüzyılın başından beri bilinmektedir. Nitröz oksit (N_2O) anestezi ve analjezi amacıyla 18. yüzyıldan beri güvenle kullanılmaktadır. Nitrik oksit (NO) ise birçok biyokimyasal sistemde kimyasal aracı olarak rol oynadığı ortaya konmuştur. NO, kardiyovasküler tonusun, platelet regülasyonunun ve santral sinir sisteminin aktivitesinin sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı gibi gastrointestinal sistemde düz kas gevşemesinde ve immün sistemin düzenlenmesinde de görev yapmaktadır. Bu derleme yazısında NO'nun biyokimyasal yapısı, aktivitesi ve özellikle anestezi ve yoğun bakımda klinik kullanımı konusuna değinilecektir.

Anahtar kelimeler: Nitrik oksit, anestezi, yoğun bakım

✓ Nitric Oxide

The relevance of the nitrogen oxides for clinical medicine has been recognized for over a century. Nitrous oxide (N_2O) has been used safely for analgesia and anesthesia since the 18th century. Nitric oxide (NO) has emerged as a chemical messenger in a multitude of biologic systems in maintenance of cardiovascular tone, platelet regulation, and central nervous system signaling, as well as a role in gastrointestinal smooth muscle relaxation, and immune regulation. This review will discuss the biochemical basis of NO activity, and focusing primarily on the practice of anesthesia and critical care medicine.

Key words: Nitric oxide, anesthesia, critical care medicine

GİRİŞ

Nitrik oksit (NO) molekülü çiftleşmemiş bir elektrona sahip olan ve yüksek oranda reaktivitesi bulunan serbest bir radikaldır. Gaz formundaki NO, O_2 ile birleşerek nitrojen dioksiti (NO_2) oluşturur. Solüsyon halinde ise başka bir serbest radikal olan süperoksit anyonu (O_2^-) ile reaksiyona girerek peroksinitrit ($OONO^-$) ortaya çıkar. Peroksinitrit ise hücreleri okside etme özelliğine sahip reaksiyon kabiliyeti fazla olan bir bileşiktir. NO'nun biyolojik sistemlerdeki yarı ömrü 3-30 saniye olup süperoksit anyonu veya oksihemoglobin tarafından inaktive edilir.

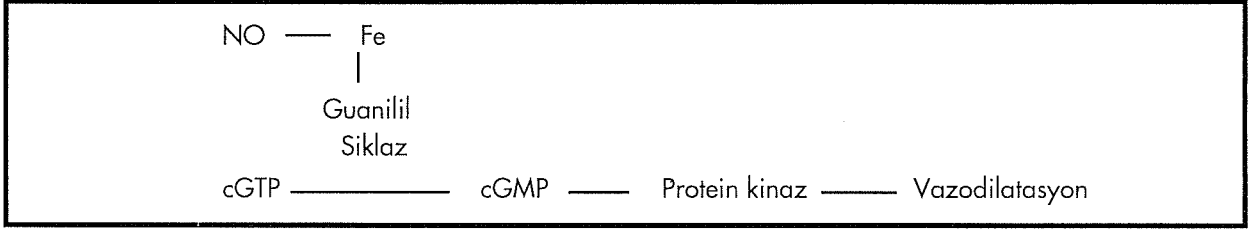
Nitrik oksit vazodilatör etkisini guanilil siklazın demir atomuna bağlanarak gösterir. Bu enzimin NO tarafından aktivasyonu sonucunda siklik guanidin trifosfat (cGTP), sik-

lik guanidin monofosfata (cGMP) metabolize olur. Siklik GMP, protein kinazı aktive ederek miyozin zincirlerinde defosforilasyona ve sonucunda vazodilatasyona yol açar (Şekil 1).

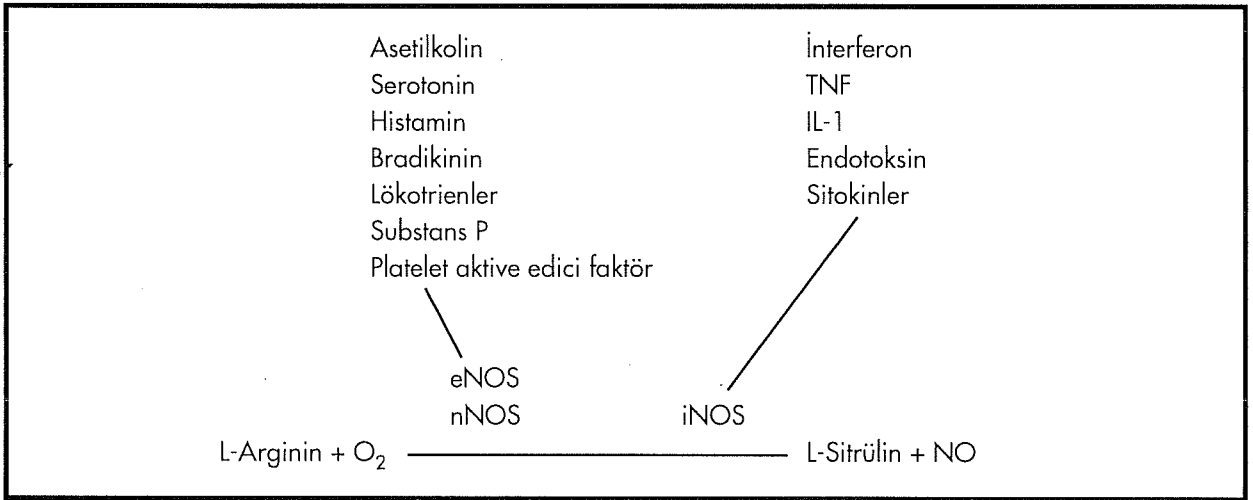
Nitrik Oksitin Sentezlenmesi

Nitrik oksit sentetaz (NOS), O_2 ve L-arginin amino asidini NO ve L-sitrülin'e dönüştürür (Şekil 2). Nitrik oksit sentetazın üç farklı tipi vardır: nöronal NOS (nNOS, NOS1, nöronlarda), indüklenbilir NOS (iNOS, NOS2, makrofajlar ve enflamatuar hücrelerde), endotelial NOS (eNOS, NOS3, endotel hücrelerinde)⁽¹⁾.

Nöronal ve endotelial NOS isoformları (nNOS ve eNOS): Normal şartlarda inaktif durumda bulunan enzimlerdir. Kolinerjik reseptör stimülasyonu gibi kalsiyum seviyesinin arttığı durumlarda kalsiyum-kalmodulin



Şekil 1. Nitrik oksit (NO) etki mekanizması.



Şekil 2. NO'nun sentezlenmesi ve nitrik oksit sentetaz (NOS) isoformlarını uyaran mediatörler.

kompleksi oluşur. Sonuçta nöronal ve endotelial NOS isoformları aktif hale dönüşür. Bu reaksiyon sonucunda ancak pikomol ile ifade edilebilecek oranda NO sentezlenir.

Nöronal NOS çeşitli nöronlarda bulunan bir enzimdir. Periferik sinir sisteminde NO bir nörotransmitter gibi davranarak gastrointestinal sistem, ürogenital sistem ve solunum sisteminde nNOS içeren nonadrenerjik nonkolinerjik sinirler yoluyla düz kas gevşemesini düzenler. Büyük serebral damarları inerve eden vazodilatör sinirlerde de bulunur. İskelet kasında, kalp ve retinadaki katekolaminlerin salgılanmasını düzenleyen sinir terminallerinde de bulunur.

Endotelial NOS (eNOS) vasküler düz kaslarda bulunur ve "endotel kaynaklı relaksasyon faktörü" olarak bilinen NO'nun kaynağıdır.

Endotelial NOS aktivitesi sistemik ve pulmoner vasküler tonusun düzenlenmesinde, fetal akciğer matürasyonunda rol oynar⁽²⁾.

İndüklenebilir NOS: Normal şartlarda bu enzim yoktur. Tümör nekrotizan faktör (TNF), interlekin 1 (IL-1) ve endotoksinler gibi inflamatuvar mediatörlerin varlığında makrofajlar ve granüositler gibi inflamatuvar hücrelerde iNOS sentezi gerçekleşir. İndüklenebilir NOS sentezi başladıktan sonra, aktivitesi intraselüler kalsiyumdan bağımsızdır ve nanomolle ifade edilebilecek düzeyde NO sentezine yol açar (nöronal ve endotelial NOS'un ürettiğinden 100 kat daha fazla). Bakteriel ve paraziter enfeksiyonların seyri belirlenmesinde, sepsiste ve yara iyileşmesinde rol oynar.

NOS İnhibitörleri: NG-mono-metil-L-arginin (L-NMMA) ve diğer L-arginin ana-

logları NOS inhibitörleridir. Septik şokta düşük vasküler rezistansı yükseltmek amacıyla küçük bir hasta grubunda L-NMMA kullanılmıştır. Selektif olarak iNOS'un inhibisyonu, septik şok tedavisindeki en önemli noktadır⁽³⁾.

Farmakolojik özellikleri:

Kardiyovasküler etkileri: Endotel hücrelerinden çok az miktarda, ancak devamlı olarak salgılanan NO, vasküler düz kasların bazal seviyede relaksasyonunu sağlar. NOS inhibitörleri verilerek NO sentezinin inhibe edilmesi vasküler düz kaslarda kontraksiyona ve kan basıncında yükselmeye neden olur. Yani eNOS damarların bazal tonusunun regülasyonunda rol oynayan önemli bir faktördür⁽⁴⁾. Renin salınımının kontrolü ile birlikte su ve sodyumun tutulumunda yani intravasküler volümün regülasyonunda da NO görevlidir⁽⁵⁾.

Çalışmalar NO'in miyokard ve papiller kaslardan da sentezlendiğini göstermiştir⁽⁶⁾. NO kontraksiyon zamanını kısaltır ve negatif inotrop etkilidir.

Pulmoner sisteme etkileri: NO, bronşial ve pulmoner vasküler düz kasların nöral regülasyonunda rol oynar. Nonadrenerjik, nonkolinerjik (NANC) nöral sistemde bulunan NO'in aktivasyonu sonucunda pulmoner vazodilatasyon ortaya çıkar⁽⁷⁾. Endojen NO eksikliği, pulmoner hipertansiyona yol açar.

İnhalasyon yoluyla verilen NO çok hızlı bir şekilde yıkıldığı için, hiçbir sistemik değişikliğe neden olmadan pulmoner vazodilatasyon sağlar, oksijenasyonu artırır. NO, vazokonstrükte olmuş pulmoner damarlarda gevşetici etki gösterirken vazokonstrükte olmamış damarlardaki etkisi çok azdır. Yarı ömrünün kısa olması nedeniyle NO sadece ventile olan alveollerin çevresinde vazodilatasyon sağlar, pulmoner kan akımının iyi ventile olan alveollere

yönelmesine neden olduğu için ortalama pulmoner arter basıncını, pulmoner vasküler rezistansı ve şant fraksiyonunu azaltarak oksijenasyonu iyileştirir.

Platelet fonksiyonuna etkileri: Endotel hücreleri tarafından salgılanan NO, hem damar düz kaslarında etki gösterirken hem de damar lümenine diffüze olarak plateletlerin içine girer⁽⁸⁾. Sonuçta platelet agregasyonu ve adezyonunu inhibe ederek pıhtılaşmayı önler.

SSS'ne etkileri: NO, hem periferik hem de santral sinir sisteminde bir nörotransmitterdir. Diğer nörotransmitterlerin tersine NO depolanmaz ve bol miktarda salgılanmaz, ancak ihtiyaç duyulduğunda sentezlenir. Se-rebellum, spinal kord, periferik sinir sistemi, hipokampus ve hipotalamopituitar aksta bir nörotransmitter gibi davranır.

Santral sinir sisteminde, glutamatın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini uyarması sonucunda NO sentezlenir. Normal fizyolojik durumlarda salgılanan NO, santral sinir sisteminin regülasyonunda rol oynar. Ancak "inme" gibi durumlarda ortaya çıkan aşırı miktarlarda glutamat, NMDA reseptörlerini uyararak aşırı miktarlarda NO salgılanmasına neden olur. Salgılanan bu NO de nöronlar üzerinde nörotoksik etki gösterir⁽⁹⁾. NO sentez inhibitörleri "inme"lerin tedavisinde ve nörotoksik etkinin önlenmesinde kullanılabilir.

Diğer nörotransmitter etkileri: Gastrointestinal sistemde, iliokolonik bileşke, anal sfinkter ve penisin korpus kavernoza-sında nonadrenerjik, nonkolinerjik nöronlar NO salgırlar. NO eksikliği düz kaslarda istenmeyen kasılmalara yol açarak ya hipertrofik pilor stenozu⁽¹⁰⁾ veya penil disfonksiyona⁽¹¹⁾ neden olabilir. Penil ereksiyon nitrik oksit sentez inhibitörleri kullanılarak önlenabilir.

Renal sisteme etkileri: Glomerüller, ma-

kula densa, toplayıcı kanallar ve periferik damarlarda NOS mevcuttur. Afferent arteriol-lerde perfüzyon basıncının artması, NO salınmasına ve renal otoregülayonda önemi olan vazodilatasyona yol açar. NO, ayrıca renin salınımı ve sodyum atılımıyla da ilişkilidir⁽¹²⁾.

İmmün sisteme etkileri: İmmün hücreleri uyaran herhangi bir enfeksiyon sitokinlerin salgılanarak makrofajları uyarmasına ve NO sentezlenmesine neden olur. Salgılanan bu aşırı miktarlardaki NO, çevredeki birçok hücrede (bakteriler, funguslar ve parazitler de dahil) ölüme neden olur⁽¹³⁾.

Sepsise eşlik eden hipotansiyondan da aşırı miktarlarda salgılanan NO sorumludur. Bakteriel enfeksiyonlar sırasında bakteri hücre duvarındaki lipopolisakkaridler makrofajlar, hepatositler ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere birçok hücreden NO salgılanmasına neden olurlar. Dolaşıma karışan aşırı miktarlardaki NO arteriel düz kaslarda vazodilatasyona ve sonuçta hipotansiyona neden olur. Böyle bir durumda NO sentez inhibitörlerinin verilmesi sistemik vasküler rezistansı kısa sürede yükseltir⁽¹⁴⁾.

İndüklenebilir NOS tarafından üretilen NO'nin kalp, böbrek ve kemik iliği trans-

plantının atılımında rol oynadığı ileri sürülmektedir^(15,16).

Trauma üzerine etkisi: NO, özellikle iskemi ve bunu takip eden reperfüzyon sırasında kardiak, pulmoner, serebral ve gastrointestinal sistemdeki hasarı düzenler⁽¹⁷⁾. Perfüzyonu artırarak nötrofil reaksiyonunu azaltarak, serbest radikalleri inaktive ederek ve peroksidasyon gibi kişisel reaksiyonları azaltarak dokuları hasardan korumaya çalışır. NO aynı zamanda nitrit (NO₂) oluşturarak doku hasarına da yol açabilir. Nitrit, intrasellüler lipid peroksidasyonu sonucunda hücre hasarından ölümüne kadar çeşitli reaksiyonlara neden olabileceği gibi, alveoler permeabilite artışına ve pulmoner ödeme de yol açabilir.

Myometriuma etkileri:

NO, gebelik sırasında myometrial kontraksiyonu inhibe eder. Nitrogliserin yamaları ile NO tedavisinin, preterm doğumu önlediği ve gestasyonu uzattığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾.

Fizyopatoloji

NO sentezinin hem azalması, hem de artması birçok yan etkiye yol açar (Tablo I).

Endojen NO'nin azalması: Özellikle en-

Tablo I. Endojen NO'nin Artması ve Azalmasının Etkileri.

Nitrik Oksitin Azalması	Nitrik Oksitin Artışı
Vazodilatasyonun azalması	Vazodilatasyon
Sistemik hipertansiyon	Septik şokta hipotansiyon
Pulmoner hipertansiyon	Vazopressör sensitivitede azalma
Ateroskleroz	İnotropik etkinin azalması
Anjioplasti sonrası restenoz	Romatoid artrit
Angina pectoris	Renin salınımı
İskemi-reperfüzyon hasarı	Dializ sırasında hipotansiyon
Subaraknoid kanama sonrası vazospazm	Diabetik nefropati
Hipertrofik pilor stenozu	Diabetik retinopati
	Serebral iskemi
	İnme
	Renal allogreft atılımı

dotel hasarına bağlı olarak ortaya çıkan NO eksikliği sistemik hipertansiyondan angina pektoris kadar birçok fizyopatolojik durumun ortaya çıkmasına neden olabilir.

Endojen NO'in artması: Artmış NO üretimi romatoid artrit, osteoartrit, sepsis, sitokin kemoterapisi ve ülseratif kolit gibi hastalıklarda görülür. Bu durum, serebral iskemiden beyin hasarına kadar birçok olaya neden olabilir.

Septik şokta endotoksin, TNF, ve IL-1 iNOS'u uyararak aşırı miktarlarda NO üretimine neden olur. Sonuçta vazodilatasyon, vazopressör tedaviye azalmış cevap veya azalmış miyokard kontraktilesine bağlı olarak hipotansiyona yol açar⁽³⁾. Aşırı NO, hemodializ sırasında hipotansiyona, renal allograftın rejeksiyonuna, diabetik nefropati ve retinopatiye de neden olabilir.

Nitrik oksidin inhalasyon yoluyla klinikte kullanımı:

Erişkin respiratuar distres sendromu (ARDS): Mortalitesi % 40-70'dir. Pulmoner hipertansiyon ve hipoksemi mutlaka vardır ve mortaliteyi belirleyici faktörlerdir. Hipokseminin nedeni alveoler ventilasyon/perfüzyon (VA/Q) bozukluğu ve şanttır. Tedavisinde organik nitratlar, prostaglandin E1, prostasiklin ve nifedipin kullanılmaktadır. Bu ajanlar kullanıldığında hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonun inhibisyonuna bağlı olarak pulmoner vasküler rezistans düşerken sistemik hipotansiyon ve arteriel oksijenasyonda anlamlı bir azalma oluşur⁽¹⁹⁾. Buna karşılık inhale edilen NO, selektif olarak ventile olan akciğer alanlarında pulmoner vazodilatasyona yol açar. Sonuçta pulmoner kan akımı ventile olmayan akciğer alanlarından ventile olan alanlara kayar, pulmoner şant azalır ve arteriel oksijenasyon düzelir. ARDS'de kullanılan diğer tedavi yöntemlerine [yüzüstü pozisyon, hava yolu

basıncı kontrolü, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO)] NO inhalasyonunun da eklenmesi tahmini yaşam süresini %80'lere çıkarmıştır⁽²⁰⁾.

Pulmoner hipertansiyon:

Pulmoner hipertansiyonlu kişilerin pulmoner damarlarında yapılan çalışmalar endotel-bağımlı vazodilatörlere cevabın azaldığını, fakat eksojen vazodilatörlere cevabın normal olduğunu göstermiştir⁽²¹⁾. Bu çalışmanın sonuçları endojen NO üretimindeki bir sorunun pulmoner hipertansiyona neden olabileceğini düşündürmektedir.

Kardiyopulmoner bypassdan sonra da pulmoner hipertansiyon görülebilir. Nedeni endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan NO eksikliğidir. Pulmoner hipertansiyonun tedavisinde kullanılan ve inhalasyon yoluyla verilen NO'in, bir "yerine koyma" tedavisi olduğu söylenebilir.

Kardiak cerrahi:

Kardiak cerrahiden sonra pulmoner vasküler rezistans (PVR)'in artması sağ kalp yetmezliğine neden olur. İntravenöz pulmoner vazodilatörler ise sistemik hipotansiyona yol açabilirler. Koroner arter veya mitral kapak replasmanından sonra inhale edilen NO, ortalama arter basıncını düşürmeden PVR'ı düşürür. Ayrıca NO, pediatrik konjenital kalp hastalıklarında da cerrahiden hem önce, hem de sonra pulmoner hipertansiyonu önlemek veya tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır⁽²²⁾.

Kalp transplantasyonu:

Sağ ventrikül yetmezliği, kalp transplantasyonundan sonra perioperatif mortalitede artışa neden olabileceği için pulmoner hipertansiyon kalp transplantasyonu için bir kontrendikasyondur. Transplantasyon öncesinde inhalasyon yoluyla verilen NO'e pulmoner dolaşımın cevabı test edilir. Ayrıca kalp transplantasyonu sırasında NO verilmesi, kardiyopulmoner bypassdan çık-

mayı da kolaylaştırdığı gibi postoperatif sağ kalp yetmezliğini de tedavi edebilmektedir⁽²³⁾.

Yenidoğanın persistant pulmoner hipertansiyonu (YPPH):

YPPH, patent foramen ovale ve/veya patent duktus arteriosus aracılığı ile sağdan sola şantı olanlarda ortaya çıkan bir pulmoner hipertansiyondur. YPPH'lı yeni doğanlarda respiratuvar distress sendromu, mekonyum aspirasyonu veya sepsis mevcut olabilir. Tedavide hiperventilasyon, iv vazodilatörler ve ECMO kullanılmaktadır. İnhalasyon yoluyla verilen NO'in başarıyla YPPH'ı tedavi ettiği ve ECMO ihtiyacını azalttığı kabul edilmektedir⁽²⁴⁾.

Konjenital diyafagma hernisi (KDH):

İnhalasyon yoluyla verilen NO, KDH'lı infantlarda hipoksi ve hipotansiyonu düzelterek ECMO ihtiyacını azaltabilir⁽²⁵⁾.

Kronik akciğer hastalığı:

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve pulmoner fibrozisi olan hastalar, vazodilatör etkisi nedeniyle NO tedavisinden faydalanabilirler. Ancak KOA hastalarında yapılan çalışmalar NO'in faydası konusunda çelişkili sonuçlar vermiştir⁽¹⁷⁾. Astım tedavisinde ise faydası tartışmalıdır⁽¹⁸⁾. Bu hastalarda NO enflamasyon ve mukus üretiminde artışa, VA/Q oranında bozulmaya, semptomlarda artışa ve obstrüksiyona neden olabilir.

NO ve genel anestezi:

NO, santral sinir sisteminde eksitator sinir iletiminde rol oynar. Eksitator iletimin inhibisyonu, aynı zamanda inhibitör iletimin de artması ile sedatif bir etki ortaya çıkarır. Bazı anesteziklerin NO üretimini veya etkisini önleyerek eksitator sinir iletimini baskıladıkları gösterilmiştir⁽²⁶⁾.

Johns ve ark⁽²⁷⁾ ratlarda halotanın minimum alveoler konsantrasyonunun (MAC) NOS inhibitörleri ile azaltıldığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışma NO-cGMP yolunun

baskılanmasının, halotanın etkisine ek olarak anestezinin hipnotik etkisine katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Halotan, isofluran, enfluran ve sevofluran endotele bağımlı relaksasyonu yani NO'ü inhibe ederler. Bu ajanların hemodinamik etkilerindeki farklılığın nedeni, endotele bağımlı relaksasyon üzerine olan etkilerindeki farklılığa bağlıdır.

Propofol enjeksiyonundan sonra sistemik vasküler rezistansın düşmesi önemli bir sorundur. Propofolun endotel hücre kültürlerinde NO salınmasını ve üretimini stimüle etmesinin propofole bağlı hipotansiyon gelişimine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Tersine hipertansif bir anestezi ajanı olan ketaminin endotelial hücrelerde NOS'u inhibe ettiği gösterilmiştir. Barbitüratların da NO'in etkisini inhibe ettiği düşünülmektedir⁽²⁸⁾.

NO ve analjezi:

Nitrik oksidin nosiseptif ve antinosiseptif etkileri tarif edilmiştir. NOS'un inhibisyonu hayvan modellerinde antinosiseptif etkiye yol açar. Spinal korddaki nosiseptif etki NO-cGMP-glutamat yoluyla NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile gerçekleşir⁽²⁹⁾. NO'in periferik spinal nosisepsiyondaki rolü karmaşıktır. Periferik hasar ile oluşturulan spinal sensitizasyonun NMDA reseptörleri ile iletildiği ve NO'in sensitizasyonda rol oynadığı anlaşılmaktadır⁽³⁰⁾.

NO ve NO vericileri, insan ve hayvanlarda antinosiseptif etkiye sahiptir. Aynı zamanda cGMP'nin aktivasyonunun morfinin analjezik etkilerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir⁽³¹⁾.

NO'in veriliş yolları:

İntravenöz yol: Bütün intravenöz vazodilatörler NO oluşumuna yol açarak sistemik hipotansiyona neden olurlar (Tablo II).

İnhalasyon yolu: Endojen NO hem sistemik hem de pulmoner dolaşımında vazodilatör etkiye sahiptir. Buna zıt olarak inhale edilen NO ise sadece pulmoner

Tablo II. Nitrik Oksit Üretimine Neden Olan İlaçlar.

Organik nitratlar
Amil nitrit
Nitrogliserin
İsosorbit dinitrat
Eritril tetranitrat
Diğer vazodilatörler
Sodyum nitroprussit
Hidralazin

vazodilatasyona neden olur. İnhale edildikten sonra NO alveoler hücrelerden pulmoner düz kaslara diffüze olarak etkisini gösterir. Kana diffüze olan NO, hemoglobinin tarafından hızla inaktive edilir.

İçinde bilinen oranda NO bulunan bir tank kaynağı vardır [25-2000 ppm (1 ppm=40 nM)]. Gaz karıştırıcı bir sistem, NO ile diğer bir tanktaki saf nitrojeni karıştırarak dilue eder. Bu amaçla birçok NO veren sistem geliştirilmiş olmakla birlikte son yıllarda en çok benimsenen sistemin özellikleri şunlardır⁽³²⁾:

1. NO, ventilatör devresinin hasta girişine bağlanmalı,
2. Sadece inspirasyonda NO vermeli,
3. Alet ventilatörün gaz akımı sinyali ile birlikte NO akımını senkronize etmeli,
4. Ventilatör tarafından verilen gaz akımı ile NO akımının oranı ayarlanmalıdır.

Uzun süreli NO tedavisi görmesi gereken kişilerde, NO'nin kendisinin ve oksidatif metaboliti olan NO₂'nin devamlı olarak monitörize edilmesi gerekir. Bu amaçla kemilüminesens veya elektro kimyasal analizörler kullanılmaktadır. Aynı zamanda NO kullanılan yoğun bakım ünitelerinde oda havasında bulunan NO miktarının da aynı araçlarla ölçülmesi gerekmektedir. 8 saatlik sürede oda havasındaki NO konsantrasyonunun 25 ppm'i (parts per million), NO₂ konsantrasyonunun ise 3 ppm'i geçmemesi gerekir.

Dozaj:

Hayvan çalışmaları 5-80 ppm konsantrasyonunda inhale edilen NO'nin sistemik yan etkilere yol açmadan, selektif olarak pulmoner damarlarda vazodilatasyon sağladığını göstermiştir⁽³⁾. ARDS tedavisinde 18-36 ppm inhale edilen NO'nin, pulmoner arter basıncını azalttığı ve sistemik hipotansiyona yol açmadan oksijenasyonu artırdığının ortaya konmasına rağmen⁽³³⁾, birçok çalışmada ARDS'de inhale edilen NO'nin optimal dozunun 1-10 ppm olduğu gösterilmiştir^(34,35). Çünkü daha yüksek konsantrasyonlar oksijenasyonu daha fazla artırmadığı gibi ters yönde de etkileyebilir.

Pulmoner hipertansiyona bağlı olarak gelişen sağ kalp yetmezliğinde 20-40 ppm dozda NO ile tedavi önerilmektedir⁽³⁶⁾. Bu hastalarda NO tedavisinin yanısıra sistemik dolaşımın da inotropik ilaçlar ve/veya intraaortik balon pompası ile desteklenmesi de faydalıdır.

İki aylık kullanımdan sonra bile inhale edilen NO'ye taşiflaksinin yokluğu, farmakolojik bir avantajdır. Ancak NO verilisinin aniden kesilmesi ciddi rebound pulmoner hipertansiyona yol açabileceği için 12-48 saat içinde yavaş yavaş kesilmelidir.

İnhale edilen NO'nin toksik etkileri:

İnhalasyon yoluyla verildikten sonra bronşlara ulaşan NO, buradan kana karışır, hemoglobinin ile birleşerek methemoglobin oluşumuna neden olur. Ancak 1.25-80 ppm NO'nin önemli oranda methemoglobinemiye veya NO₂ oluşumuna neden olmadığı gösterilmiştir⁽³⁷⁾.

Yenidoğan ve infantlarda NO inhalasyonu nötrofil fonksiyon bozukluğuna neden olarak enfeksiyona zemin hazırlamaktadır⁽³⁸⁾. Bu etkinin NO verilisinden 24 saat sonra başladığı ve kesilmesinden 4 gün sonra geriye döndüğü kabul edilmektedir.

NO güçlü bir sitotoksik madde olduğu gibi aynı zamanda DNA deaminasyonuna da neden olabilen potansiyel bir mutajendir. Bu özellik teorik olarak uzun süre NO tedavisi alan kişilerde kanser insidansının artacağını düşündürmektedir. Ancak düşük konsantrasyonlarda NO inhalasyonunun uzun dönemde hiçbir toksik etkisinin olmadığı ortaya konmuştur⁽³²⁾.

NO'in girdiği reaksiyonlar tablo III'de gösterilmiştir. NO'in süperoksit (O_2^-) ile girdiği reaksiyon sonunda ortaya çıkan peroksinitrit anyonu ($OONO^-$) güçlü bir oksidandır ve hücre membranlarında lipid peroksidasyonu ile birlikte sürfaktanda yapısal değişikliklere neden olabilir.

Tablo III. Nitrik Oksit'in Girdiği Reaksiyonlar.

(gaz formu)	NO (100 nM üzerinde) + O_2^- ——— NO_2 (nitrojen dioksit)
(solüsyon formu)	NO + O_2^- (süperoksit) ————— $OONO^-$ (peroksinitrit)
(spontan ürün)	NO — nitrit

Yüksek konsantrasyonda O_2 varlığında inhale edilen NO'den nitrojen dioksit (NO_2) oluşur. Su buharı varlığında ise NO ve NO_2 'den toksik maddeler olan nitrik asit ve nitroz asit oluşur. O_2 varlığında NO'in ortaya çıkardığı NO_2 miktarı O_2 ile temas süresine ve inspire edilen O_2 konsantrasyonuna (FiO_2) bağlıdır. Solunum devresine soda lime absorbanının yerleştirilmesi NO_2 'nin %60-70'inin ve NO'in %7'sinin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlar. NO_2 inhalasyonu alveolokapiller membran permeabilitesinin artışına, bronkospazma ve akciğerde viral enfeksiyon insidansının artışına neden olabilir. NO tedavisinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır:

1. Devamlı olarak NO ve NO_2 konsantrasyonlarının tayini,

2. Kanda methemoglobin düzeylerinin sık aralıklarla tayini,

3. Gereken en düşük oranda NO konsantrasyonunun kullanılması,

4. Sertifikalı NO tanklarının kullanılması.

SONUÇ

Hemen hemen bütün sağlıklı dokularda üretilen NO, yapısal olarak basit olmasına rağmen aktivitesi oldukça karmaşık olan bir moleküldür. Vücutta birçok fizyolojik sistemde kimyasal mediatör olarak rol oynamaktadır. Klinikte inhalasyon yoluyla kullanılması çeşitli pulmoner hastalıkların tedavisinde yararlı olmasına rağmen diğer organ sistemleri üzerinde geniş bir etki spektrumuna sahip

olması nedeniyle sistemik tedavide kullanımı konusunda daha fazla klinik tecrübeye ihtiyaç vardır.

Geliş tarihi : 18.04.2000

Yayına kabul tarihi : 05.06.2000

Yazışma adresi:

Dr. Deniz KARAKAYA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Anesteziyoloji ve Reanimasyonu Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Stuedel W, Hurford WE, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. *Anesthesiology* 1999; 91: 1090-1121.
2. Shiel FOM. Morbid anatomical changes in the lungs of dogs after inhalation of higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1967; 39: 413-424.

3. Fink PM. Just say no to NO, yes? *Crit Care Med* 1996; 24: 1772.
4. Marletta MA, Yoon PS, Iyengar R, et al. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. *Biochemistry* 1988; 21: 8706-8711.
5. Marsden PA, Brenner MB. Nitric oxide and endothelins: novel autocrine/paracrine regulators of the circulation. *Semin Nephrol* 1991; 11: 169-185.
6. de Belder AJ, Radomski MW, Why HJF. Nitric oxide synthase activity in human myocardium. *Lancet* 1993; 341: 84-85.
7. Dinh-Xuan AT. Endothelial modulation of pulmonary vascular tone. *Eur Respir J* 1992; 51: 757-762.
8. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Characterization of the L-arginine:nitric oxide pathway in human platelets. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 325-328.
9. Uemura Y, Kowall NW, Beal MF. Selective sparing of NADPH - diaphorase - somatostatin - neuropeptide Y neurons in ischemic gebril striatum. *Ann Neurol* 1990; 27: 620-625.
10. Vanderwinden JM, Mailleux P, Schiffman SN, et al. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 511-515.
11. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992; 326: 90-95.
12. Baylis C, Bloch J. Nitric oxide in renal physiology and pathophysiology. *Neph Dial Transplant* 1996; 11: 1955-1960.
13. Liew FY, Li Y, Millott S. Tumour necrosis factor (TNF-alpha) in leishmaniasis. TNF-alpha-induced macrophage leishmanicidal activity is mediated by nitric oxide from L-arginine. *Immunology* 1990; 71: 556-569.
14. Hotchkiss RS, Karl IE, Parker JL, et al. Inhibition of NO synthesis in septic shock. *Lancet* 1992; 339: 434-435.
15. Cook HT, Cattel V. Role of nitric oxide in immune-mediated diseases. *Clin Sci* 1996; 91: 375-378.
16. Dusting GJ, Macdonald PS. Endogenous nitric oxide in cardiovascular disease and transplantation. *Ann Med* 1995; 27: 395.
17. Aranda M, Pearl RG. The pharmacology and physiology of nitric oxide. *Anesth Clin N Am* 1998; 16: 235-257.
18. Barnes PJ. NO or no NO in asthma? *Thorax* 1996; 51: 218-219.
19. Radermacher P, Santak P, Becker H, et al. Prostaglandin E1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distributions in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1989; 70: 601-608.
20. Ullrich R, Lorber C, Röder G, et al. Controlled airway pressure therapy, nitric oxide inhalation, prone position, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as components of an integrated approach to ARDS. *Anesthesiology* 1999; 91: 1577-1586.
21. Dinh-Xuan AT, Higenbottam T, Clelland CA, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1539-1542.
22. Beghetti M, Habre W, Friedli B, et al. Continuous low dose inhaled nitric oxide for treatment of severe pulmonary hypertension after cardiac surgery in paediatric patients. *Br Heart J* 1995; 73: 65-69.
23. Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E1 during heart transplantation. *Anesth Analg* 2000; 90: 523-527.
24. Stark AR, Davidson D. Inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn: Implications and strategy for future "high-tech" neonatal clinical trials. *Pediatrics* 1995; 96: 1147-1150.
25. Kinsella JP, Neish SR, Ivy D, et al. Clinical responses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low-doses of inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 1993; 123: 103-106.

26. Nakamura K, Mori K. Nitric oxide and anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 877-879.
27. Johns RA, Moscicki JC, DiFazio CA. Nitric oxide synthase inhibitor dose-dependently and reversibly reduces the threshold for halothane anesthesia. A role for nitric oxide in mediating consciousness? *Anesthesiology* 1992; 77: 779-784.
28. Quinn AC, Vallance P, Petros AJ. Nitric oxide: an endogenous gas. *Br J Anaesth* 1995; 74: 443-451.
29. Kawamata T, Omote K. Activation of spinal N-methyl-D-aspartate receptors stimulates a nitric oxide/cyclic guanosine 3',5'-monophosphate/glutamate release in nociceptive signaling. *Anesthesiology* 1999; 91: 1415-1424.
30. Masue T, Dohi S, Asano T, et al. Spinal antinociceptive effect of epidural nonsteroidal antiinflammatory drugs on nitric oxide-induced hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 1999; 91: 198-206.
31. Duarte ID, Ferreira SH. THA molecular mechanism of central analgesia induced by morphine or carbachol and the L-arginine-nitric oxide-cGMP pathway. *Eur J Pharmacol* 1992; 221: 171-174.
32. Puybasset L, Rouby JJ. Pharmacological treatment of hypoxemia in patients with acute respiratory distress syndrome. In: Coriat P (ed.) *Clinical cardiovascular medicine in anaesthesia*. London, BMJ Publishing Group, 1997; 241-283.
33. Busse R, Fleming I. Regulation and functional consequences of endothelial nitric oxide formation. *Ann Med* 1995; 27: 331-336.
34. Lowson SM, Rich GF, McArdle PA, et al. THA response to varying concentrations of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 1996; 82: 574-579.
35. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, et al. Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995; 83: 929-934.
36. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, et al. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs. *Intens Care Med* 1997; 23: 1212-1218.
37. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998; 26: 15-23.
38. Gessler P, Nebe T, Birle A, et al. A new side effect of inhaled nitric oxide in neonates and infants with pulmonary hypertension: functional impairment of the neutrophil respiratory burst. *Intens Care Med* 1996; 22: 252-258.